

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten
Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten
Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 2,74 mg lactose.

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 5,47 mg lactose.

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 8,21 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, ovale (ongeveer 9,7 mm lange en 6,0 mm brede), filmomhulde tablet met de opdruk “AMG” op de ene zijde en “30” op de andere.

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, ovale (ongeveer 12,2 mm lange en 7,6 mm brede), filmomhulde tablet met de opdruk “AMG” op de ene zijde en “60” op de andere.

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten

Lichtgroene, ovale (ongeveer 13,9 mm lange en 8,7 mm brede), filmomhulde tablet met de opdruk “AMG” op de ene zijde en “90” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (HPT) bij volwassen dialysepatiënten met ernstig nierfalen (End-Stage Renal Disease; ESRD).

Pediatrische patiënten

Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (HPT) bij kinderen van 3 jaar en ouder met ernstig nierfalen (ESRD) die onderhoudsdialysetherapie ondergaan en bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle kan worden gebracht met standaardbehandeling (zie rubriek 4.4).

Mimpara kan zo nodig worden gebruikt als onderdeel van een therapeutisch regime met fosfaatbinders en/of vitamine-D-sterolen (zie rubriek 5.1).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij volwassenen

Reductie van hypercalciëmie bij volwassen patiënten met:

- parathyroïdcarcinoom.
- primaire HPT waarbij parathyroïdectomie op basis van serumcalciumconcentraties (zoals bepaald door relevante behandelingsrichtlijnen) geïndiceerd zou zijn, maar waarbij parathyroïdectomie klinisch niet aangewezen of gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosering voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Mimpara dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosering van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l). PTH-concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na inname van Mimpara te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

PTH dient 1 tot 4 weken na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Tijdens de onderhoudsbehandeling dient PTH ongeveer elke 1-3 maanden gecontroleerd te worden. Voor het meten van PTH-concentraties kan zowel het intact PTH (iPTH) als het bio-intact PTH (biPTH) worden gebruikt; de relatie tussen iPTH en biPTH wordt niet gewijzigd door de behandeling met Mimpara.

Dosisaanpassingen gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Gecorrigeerd serumcalcium moet worden bepaald en gecontroleerd en dit moet gelijk of hoger zijn dan de ondergrens van het normale bereik voordat de eerste dosis van Mimpara wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties frequent en binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden gecontroleerd. Nadat de onderhoudsdosering is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Als de serumcalciumconcentratie daalt tot onder 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en/of als er symptomen van hypocalciëmie optreden, worden de volgende richtlijnen aanbevolen:

Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie	Aanbevelingen
Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als er symptomen van hypocalciëmie optreden	Verhoog de serumcalciumconcentratie met calcium-bevattende fosfaatbinders, vitamine D-sterolen en/of aanpassing van de calciumconcentratie in de dialysevloeistof volgens de klinische beoordeling.
Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als de verschijnselen van hypocalciëmie aanhouden ondanks pogingen om serumcalcium te verhogen	Verlaag de dosis of stop de toediening van Mimpara.
Serumcalciumconcentraties $\leq$ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als de symptomen van hypocalciëmie aanhouden en de dosis vitamine D niet kan worden verhoogd	Stop de toediening van Mimpara totdat de serumcalciumconcentratie 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bereikt en/of de symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen. De behandeling met Mimpara moet worden hervat met een dosis één stap lager dan de laatst gebruikte dosis.

Pediatrische patiënten

Gecorrigeerd serumcalcium moet in het bovenste bereik zijn van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven, voordat de eerste dosis van Mimpara wordt toegediend en moet nauwgezet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt en de leeftijd van het kind/de patiënt.

De aanbevolen startdosering voor kinderen $\geq$ 3 jaar en < 18 jaar is $\leq$ 0,20 mg/kg eenmaal daags gebaseerd op het drooggewicht van de patiënt (zie tabel 1).

De dosering kan worden verhoogd om het gewenste iPTH-streefbereik te behalen. De dosering dient sequentieel te worden verhoogd met beschikbare dosisintervallen (zie tabel 1) en niet vaker dan om de 4 weken. De dosering kan worden verhoogd tot een maximale dosering van 2,5 mg/kg/dag, zonder de totale dagelijkse dosering van 180 mg te overschrijden.

Tabel 1. Mimpara dagelijkse dosis voor pediatrische patiënten

Drooggewicht patiënt (kg)	Startdosis (mg)	Beschikbare opeenvolgende doses (mg)
10 tot < 12,5	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 en 15
$\geq$ 12,5 tot < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 30
$\geq$ 25 tot < 36	5	5, 10, 15, 30 en 60
$\geq$ 36 tot < 50		5, 10, 15, 30, 60 en 90
$\geq$ 50 tot < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 en 120
$\geq$ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 en 180

Dosisaanpassingen gebaseerd op PTH-concentraties

PTH-concentraties dienen niet eerder dan 12 uur na inname van Mimpara te worden bepaald en iPTH dient 1 tot 4 weken na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald.

De dosis dient te worden aangepast, gebaseerd op iPTH zoals hieronder aangegeven:

- Als iPTH < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) en $\geq$ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, verlaag dan de dosis van Mimpara tot de eerstvolgende beschikbare lagere dosis.
- Als iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, stop dan de behandeling met Mimpara, hervat Mimpara met de eerstvolgende beschikbare lagere dosis wanneer het iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) is. Als de behandeling met Mimpara gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis.

Dosisaanpassing gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Serumcalciumconcentraties dienen te worden bepaald binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara.

Nadat de onderhoudsdosering is vastgesteld, is het aanbevolen om wekelijks het serumcalcium te bepalen. De serumcalciumconcentratie bij pediatrische patiënten dient binnen het normale bereik te worden gehouden. Als de serumcalciumconcentratie daalt onder het normale bereik of als er symptomen van hypocalciëmie optreden, dienen dosisaanpassingen te worden gedaan zoals onderstaand aangegeven in tabel 2:

Tabel 2. Dosisaanpassing bij pediatrische patiënten $\geq$ 3 tot < 18 jaar oud

Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie	Doseringsaanbevelingen
Gecorrigeerde serumcalcium is gelijk of lager dan de leeftijdsspecifieke ondergrens van het normale bereik <u>of</u> er treden symptomen van hypocalciëmie op ongeacht de calciumconcentratie.	Staak de behandeling met Mimpara.* Dien calciumsupplementen, calciumbevattende fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen toe, zoals klinisch geïndiceerd.
Gecorrigeerde totale serumcalcium is hoger dan de leeftijdsspecifieke ondergrens <u>en</u> de klinische symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen.	Hervat de behandeling met de eerstvolgende lagere dosis. Als de behandeling met Mimpara gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis. Als de patiënt de laagste dosering (1 mg/dag) kreeg voordat de behandeling werd gestaakt, hervat de behandeling dan met dezelfde dosering (1 mg/dag).

*Als de behandeling is gestaakt dient het gecorrigeerde serumcalcium te worden bepaald binnen 5 tot 7 dagen

De veiligheid en de werkzaamheid van Mimpara voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij kinderen van jonger dan 3 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Van etelcalcetide overgaan op Mimpara

De switch van etelcalcetide naar Mimpara en de benodigde wash-outperiode is niet bij patiënten onderzocht. Mimpara mag niet worden gestart bij patiënten die zijn gestopt met etelcalcetide totdat ze ten minste drie opeenvolgende hemodialysebehandelingen hebben ondergaan waarbij het serumcalcium is gemeten. Controleer of het serumcalciumniveau binnen het normale bereik valt, voordat met Mimpara gestart wordt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosering van Mimpara voor volwassenen is 30 mg tweemaal daags. De dosering van Mimpara dient elke 2 tot 4 weken getitreerd te worden door middel van sequentiële dosering van 30 mg tweemaal daags, 60 mg tweemaal daags, 90 mg tweemaal daags en 90 mg drie- of viermaal

daags zoals benodigd om de serumcalciumconcentratie te verlagen tot op of onder de bovengrens van het normale bereik. De maximale in klinische onderzoeken gebruikte dosering was 90 mg viermaal daags.

De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Zodra de onderhoudsdosering is vastgesteld, dient de serumcalciumconcentratie elke 2 tot 3 maanden te worden bepaald. Na titratie tot de maximale dosering van Mimpara dient de serumcalciumconcentratie periodiek te worden gecontroleerd; als klinisch relevante verlaging van de serumcalciumconcentratie niet wordt gehandhaafd, dient stopzetting van de therapie met Mimpara te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Mimpara voor de behandeling van parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de startdosis is niet nodig. Mimpara dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis en de behandeling dient nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens dosistitratie en tijdens onderhoudsbehandeling met Mimpara (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Tabletten dienen in hun geheel te worden ingenomen en niet te worden gekauwd, geplet of gebroken.

Aanbevolen wordt Mimpara in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, daar onderzoeken hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij inname met voedsel verhoogd is (zie rubriek 5.2).

Mimpara is ook beschikbaar als granulaat voor pediatrisch gebruik. Kinderen die een lagere dosis nodig hebben dan 30 mg of die niet in staat zijn de tabletten door te slikken, dienen Mimpara granulaat te krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.2 en 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serumcalciumconcentratie

Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop geassocieerd met hypocalciëmie zijn gerapporteerd bij volwassen en pediatrische patiënten die met Mimpara werden behandeld. Symptomen van hypocalciëmie zijn onder meer paresthesieën, myalgieën, kramp, tetanie en convulsies. Daling van de serumcalciumconcentratie kan ook het QT-interval verlengen, mogelijk resulterend in ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmie zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met cinacalcet (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging zoals patiënten bekend met aangeboren lange QT-syndroom of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze QT-verlenging veroorzaken.

Daar cinacalcet de serumcalciumconcentratie verlaagt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op het optreden van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2). De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden gemeten.

Volwassenen

Behandeling met Mimpara mag niet gestart worden bij patiënten met een voor albumine gecorrigeerde serumcalciumconcentratie die lager is dan de ondergrens van het normale bereik.

Bij patiënten met chronische nierschade die dialyse ondergingen en Mimpara kregen toegediend, had ongeveer 30% van de patiënten ten minste één serumcalciumwaarde die lager was dan 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrische patiënten

Mimpara dient enkel te worden gestart voor de behandeling van secundaire HPT bij kinderen ≥ 3 jaar met ESRD die onderhoudsdialysetherapie krijgen, bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle gebracht kan worden met standaardbehandeling en bij wie het serumcalcium in het bovenste bereik zit van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven.

Controleer tijdens de behandeling met cinacalcet nauwkeurig de serumcalciumconcentraties en de therapietrouw (zie rubriek 4.2). Start geen behandeling met cinacalcet of verhoog de dosis niet als er een vermoeden is van therapie-ontrouw.

Beoordeel voordat behandeling met cinacalcet wordt gestart en tijdens behandeling met cinacalcet de risico's en de voordelen van de behandeling en het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de aanbevelingen, om het risico van hypocalciëmie te controleren en te beheersen.

Informeer pediatrische patiënten en/of hun verzorgers over de symptomen van hypocalciëmie en over het belang om de instructies te volgen met betrekking tot de serumcalciumcontroles, de dosering en de toedieningswijze.

Patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan

Cinacalcet is niet geïndiceerd voor patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat volwassen patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan en behandeld worden met cinacalcet een verhoogd risico hebben op hypocalciëmie (serumcalciumconcentraties $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]) in vergelijking met patiënten met chronische nierschade die dialyse ondergaan en met cinacalcet behandeld worden, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium-waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Convulsies

Gevalen van convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Mimpara (zie rubriek 4.8). De drempel voor convulsies is verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties. Daarom moeten serumcalciumconcentraties nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die Mimpara krijgen, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Gevalen van hypotensie en/of verergering van hartfalen zijn gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en die mogelijk gemedieerd zijn door verlagingen in serumcalciumconcentraties (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Dien Mimpara voorzichtig toe bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen. Controleer de serumcalciumconcentraties zorgvuldig (zie rubriek 4.5).

Aan patiënten die Mimpara krijgen mag geen etelcalcetide gegeven worden. Gelijktijdige toediening kan leiden tot ernstige hypocalciëmie.

Algemeen

Adynamische botziekte kan zich ontwikkelen als PTH-concentraties chronisch onderdrukt worden tot onder ongeveer 1,5 keer de bovengrens van normaal volgens de iPTH-assay. Wanneer bij met Mimpara behandelde patiënten de PTH-concentraties dalen tot onder het aanbevolen streefbereik, dient de dosering Mimpara en/of vitamine-D-sterolen te worden verlaagd of de therapie te worden gestaakt.

Testosteronconcentraties

Bij patiënten met nierfalen zijn testosteronconcentraties vaak lager dan normaal. In een klinische studie bij volwassen ESRD-patiënten die dialyse ondergingen waren de vrije testosteronconcentraties na een behandeling van 6 maanden verlaagd met 31,3% (mediaan) bij de met Mimpara behandelde patiënten en met 16,3% (mediaan) bij de met placebo behandelde patiënten. Een open-label vervolg van deze studie toonde geen verdere verlaging aan van de vrije en totale testosteronconcentraties over een periode van 3 jaar bij met Mimpara behandelde patiënten. De klinische significantie van deze verlaging van serumtestosteronconcentraties is niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Gezien de mogelijkheid voor 2 tot 4 keer hogere cinacalcet-plasmaconcentraties bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie), dient Mimpara met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt te worden en dient de behandeling nauwlettend te worden gevolgd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen en Mimpara kan leiden tot een verhoogd risico op hypocalciëmie (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die Mimpara krijgen, mag geen etelcalcetide gegeven worden (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

Cinacalcet wordt ten dele gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4, veroorzaakte ongeveer een 2-voudige verhoging van cinacalcetconcentraties. Aanpassing van de dosis Mimpara kan noodzakelijk zijn wanneer een patiënt die Mimpara ontvangt, begint of stopt met een behandeling met een sterke remmer (bv. ketoconazol, itraconazol, telitromycine, voriconazol, ritonavir) of een inductor (bv. rifampicine) van dit enzym.

In-vitro-gegevens duiden er op dat cinacalcet deels door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd. Roken induceert CYP1A2; er is waargenomen dat de klaring van cinacalcet bij rokers 36-38% hoger was dan bij niet-rokers. Het effect van CYP1A2-remmers (bv. fluvoxamine, ciprofloxacin) op de plasmaconcentratie van cinacalcet is niet onderzocht. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn

als een patiënt begint of stopt met roken of als wordt gestart of gestopt met een gelijktijdige behandeling met sterke CYP1A2-remmers.

Calciumcarbonaat

De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van calciumcarbonaat (enkelvoudige dosis van 1.500 mg).

Sevelameer

De farmacokinetiek van cinacalcet werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van sevelameer (2.400 mg driemaal daags).

Pantoprazol

De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van pantoprazol (eenmaal daags 80 mg).

Effect van cinacalcet op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die door het enzym P450 2D6 (CYP2D6) worden gemetaboliseerd: Cinacalcet is een sterke remmer van CYP2D6. Aanpassing van de dosis van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn wanneer Mimpara wordt toegediend met afzonderlijk getitreerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (bv. flecaïnide, propafenon, metoprolol, desipramine, nortriptyline, clomipramine).

Desipramine: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 90 mg cinacalcet met 50 mg desipramine, een tricyclisch antidepressivum dat primair door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, verhoogde de blootstelling aan desipramine significant met een factor 3,6 (90% CI 3,0 - 4,4) bij snelle CYP2D6-metaboliseerders.

Dextromethorfan: Meervoudige doses van 50 mg cinacalcet verhoogden de AUC van 30 mg dextromethorfan (primair gemetaboliseerd door CYP2D6) 11-voudig bij snelle CYP2D6-metaboliseerders.

Warfarine: Multiële orale doses cinacalcet hadden geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek (gemeten door middel van protrombinetijd en stollingsfactor VII) van warfarine.

Het ontbreken van effect van cinacalcet op de farmacokinetiek van R- en S-warfarine evenals het ontbreken van auto-inductie na veelvuldige inname door patiënten geeft aan dat cinacalcet geen inductor is van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2C9 bij mensen.

Midazolam: Gelijktijdige inname van cinacalcet (90 mg) met oraal toegediend midazolam (2 mg), een CYP3A4- en CYP3A5-substraat, veranderde de farmacokinetiek van midazolam niet. Deze gegevens suggereren dat cinacalcet geen effect heeft op de farmacokinetiek van die klassen van geneesmiddelen die door CYP3A4 en CYP3A5 gemetaboliseerd worden, zoals bepaalde immunosuppressiva, waaronder ciclosporine en tacrolimus.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van cinacalcet bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. In onderzoeken met zwangere ratten en konijnen werd geen embryonale/foetale toxiciteit gezien met uitzondering van afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij ratten, bij doses die in verband worden gebracht met toxiciteit voor de moeder (zie rubriek 5.3). Mimpara mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cinacalcet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Cinacalcet wordt met een hoge melk/plasma ratio uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's, moet worden besloten of borstvoeding dan wel de behandeling met Mimpara moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van cinacalcet op vruchtbaarheid. In dieronderzoek waren er geen effecten op vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mimpara heeft mogelijk een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat duizeligheid en toevallen zijn gerapporteerd bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Secundaire hyperparathyreoïdie, parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Op basis van de beschikbare gegevens van patiënten die cinacalcet kregen in placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen misselijkheid en braken. Misselijkheid en braken waren bij de meeste patiënten licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. Stopzetting van de therapie vanwege het optreden van bijwerkingen gebeurde voornamelijk ten gevolge van misselijkheid en braken.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die ten minste mogelijk aan de behandeling met cinacalcet in de placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken kunnen worden toegeschreven, gebaseerd op een zo gefundeerd mogelijke causaliteitsbeoordeling, zijn hieronder weergegeven met behulp van de volgende onderverdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaring:

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak*	Overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Convulsies [†] Duizeligheid Paresthesie Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend*	Vergering van hartfalen [†] QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie [†]
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen Dyspneu Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Dyspepsie Diarree Buikpijn Pijn in de bovenbuik Obstipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie Spierspasmen Pijn in de rug
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Hypocalciëmie [†] Hyperkaliëmie Verlaagde testosteronconcentraties [†]

[†]zie rubriek 4.4

*zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem en urticaria, zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van Mimpara. De frequentie van de afzonderlijke met voorkeurstermen aangeduide bijwerkingen, waaronder angio-oedeem en urticaria, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Bij postmarketing-surveillance van de veiligheid werden idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of verergering van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met hartfunctiestoornissen die met cinacalcet behandeld werden. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van Mimpara. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Mimpara voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergaan, is onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek (zie rubriek 5.1). Van alle pediatrische patiënten die blootgesteld werden aan cinacalcet tijdens klinische studies hadden in totaal 19 patiënten (24,1%; 64,5 per 100 patiëntjaren) ten minste één ongewenst voorval van hypocalciëmie. Er werd een fatale afloop gemeld in een pediatrisch klinisch onderzoek bij een patiënt met ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Mimpara dient enkel te worden gebruikt bij pediatrische patiënten als het mogelijke voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Doseringen getitreerd tot maximaal 300 mg eenmaal daags zijn toegediend aan volwassen dialysepatiënten zonder ongewenste uitkomst. Een dagelijkse dosis van 3,9 mg/kg is voorgeschreven aan een pediatrische dialysepatiënt in een klinische studie, met lichte buikpijn, misselijkheid en braken als gevolg.

Overdosering van Mimpara kan leiden tot hypocalciëmie. Bij overdosering dienen patiënten gecontroleerd te worden op klachten en symptomen van hypocalciëmie en behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Doordat cinacalcet in hoge mate aan eiwit gebonden is, is hemodialyse geen effectieve behandeling voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumregulerende middelen, anti-parathyroïde middelen.
ATC-code: H05BX01.

Werkingsmechanisme

De calciumreceptor op het oppervlak van de hoofdcel van de bijnierschors speelt de voornaamste rol in het regelen van de PTH-secretie. Cinacalcet is een calcimimeticum dat PTH-concentraties rechtstreeks verlaagt door het verhogen van de gevoeligheid van de calciumreceptor voor extracellulair calcium. De verlaging van PTH is geassocieerd met een gelijktijdige verlaging van serumcalciumconcentraties.

Verlagingen van PTH-concentraties zijn gecorreleerd met de concentratie cinacalcet.

Nadat steady-state is bereikt, blijven serumcalciumconcentraties constant gedurende het doseringsinterval.

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

Drie 6 maanden durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij ESRD-patiënten met ongecontroleerde secundaire HPT die dialyse ondergingen (n = 1.136). Demografische en baseline kenmerken waren representatief voor de populatie dialysepatiënten met secundaire HPT. Gemiddelde baseline iPTH-concentraties in de 3 onderzoeken waren respectievelijk 733 en 683 pg/ml (77,8 en 72,4 pmol/l) voor de cinacalcet- en placebogroepen. Bij aanvang van de studie ontving 66% van de patiënten vitamine D-sterolen en > 90% ontving fosfaatbinders. Significante reducties in iPTH, calcium-fosfaatproduct (Ca x P), calcium en fosfaat in serum werden waargenomen bij de met cinacalcet behandelde patiënten in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten die standaardzorg kregen, waarbij de resultaten van de 3 onderzoeken consistent waren. In elk van de onderzoeken werd het primaire eindpunt (proportie van patiënten met een iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) bereikt door 41%, 46% en 35% van de patiënten die cinacalcet ontvingen,

in vergelijking met 4%, 7% en 6% van de patiënten die placebo ontvingen. Ongeveer 60% van de met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een reductie 30% in iPTH-concentraties en dit effect was consistent over het spectrum van baseline iPTH-concentraties. De gemiddelde afnamen in serum Ca x P, calcium en fosfaat bedroegen respectievelijk 14%, 7% en 8%.

Verlagingen in iPTH en Ca x P hielden gedurende behandeling maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde de concentraties iPTH en Ca x P, calcium en fosfaat ongeacht de baseline iPTH- of Ca x P-concentratie, dialysemodaliteit (peritoneaaldialyse versus hemodialyse), duur van dialyse en ongeacht of vitamine-D-sterolen werden toegediend.

Verlagingen in PTH werden in verband gebracht met niet-significante verlagingen van markers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, botombouw en botfibrose). In post hoc analyses van gepoolde gegevens uit 6 en 12 maanden durende klinische onderzoeken, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie lager in de cinacalcetgroep dan in de controlegroep.

Bij patiënten met chronische nierschade en secundaire HPT die geen dialyse ondergingen, duiden klinische onderzoeken er op dat cinacalcet in vergelijkbare mate de PTH-concentraties verlaagde als bij patiënten met ESRD en secundaire HPT die dialyse ontvingen. Effectiviteit, veiligheid, optimale doseringen en behandelingsdoelen zijn echter niet vastgesteld voor de behandeling van predialyse patiënten met nierfalen. Deze onderzoeken duiden er op dat patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen een groter risico hebben op hypocalciëmie dan ESRD-patiënten die dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline-calciumwaarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) was een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek naar de verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken en cardiovasculaire voorvallen met cinacalcet versus placebo bij 3.883 patiënten met secundaire HPT en chronische nierschade die dialyse ondergingen. De primaire doelstelling van het onderzoek, het aantonen van een verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken of cardiovasculaire voorvallen, inclusief myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege onstabiele angina pectoris, hartfalen of perifere vasculaire voorvallen, werd niet gehaald (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Na correctie voor baseline-kenmerken in een secundaire analyse bedroeg de HR voor het primaire samengestelde eindpunt 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van cinacalcet voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergingen, is onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek.

Studie 1 was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin 43 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar gerandomiseerd werden om ofwel cinacalcet (n = 22) of placebo (n = 21) te ontvangen. Het onderzoek bestond uit een 24 weken durende dosistitratieperiode, gevolgd door een 6 weken durende werkzaamheidsbeoordelingsfase (efficacy assessment phase, EAP) en een 30 weken durende open-label extensie. De gemiddelde leeftijd bij baseline was 13 (bereik 6 tot 18) jaar. De meerderheid van de patiënten (91%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 757,1 (440,1) pg/ml in de cinacalcetgroep en 795,8 (537,9) pg/ml in de placebogroep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,9 (0,5) mg/dl in de cinacalcetgroep en 9,9 (0,6) mg/dl in de placebogroep. De gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 1,0 mg/kg/dag.

Het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 25 tot 30) was 55% in de cinacalcetgroep en 19,0% in de placebogroep (p = 0,02). De gemiddelde serumcalciumwaarden gedurende de EAP waren binnen het normale bereik in de cinacalcetbehandelgroep. Deze studie is vroegtijdig beëindigd vanwege een sterfgeval met ernstige hypocalciëmie in de cinacalcetgroep (zie rubriek 4.8).

Studie 2 was een open-label onderzoek, waarin 55 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (gemiddeld 13 jaar) gerandomiseerd werden voor behandeling met ofwel cinacalcet in aanvulling op de standaardzorg (standard of care, SOC, n = 27) of SOC alleen (n = 28). De meerderheid van de patiënten (75%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 946 (635) pg/ml in de cinacalcet + SOC-groep en 1.228 (732) pg/ml in de SOC-groep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,8 (0,64) mg/dl in de cinacalcet + SOC-groep en 9,8 (0,6) mg/dl in de SOC-groep. 25 patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en de gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 0,55 mg/kg/dag. Het onderzoek bereikte niet het primaire eindpunt ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 17 tot 20). Reductie van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP werd bereikt door 22% van de patiënten in de cinacalcet + SOC-groep en door 32% van de patiënten in de SOC-groep.

Studie 3 was een 26 weken durend, open-label, eenarmig veiligheidsonderzoek bij patiënten in de leeftijd van 8 maanden tot < 6 jaar (gemiddelde leeftijd 3 jaar). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze het gecorrigeerde QT-interval verlengen, werden uitgesloten van dit onderzoek. Het gemiddelde drooggewicht bij baseline was 12 kg. De startdosis cinacalcet was 0,20 mg/kg. De meerderheid van de patiënten (89%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline.

Zeventien patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en 11 voltooiden ten minste 12 behandelweken. In de leeftijd van 2-5 jaar had geen van hen een gecorrigeerde serumcalciumwaarde < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH-concentraties ten opzichte van baseline waren verminderd met $\geq 30\%$ in 71% (12 van de 17) patiënten in de studie.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

In een studie ontvingen 46 volwassen patiënten (29 met parathyroïdcarcinoom en 17 met primaire HPT en ernstige hypercalciëmie gefaald op of gecontra-indiceerd voor parathyroïdectomie), gedurende maximaal 3 jaar cinacalcet (gemiddeld 328 dagen voor patiënten met parathyroïdcarcinoom en gemiddeld 347 dagen voor patiënten met primaire HPT). Cinacalcet werd toegediend in doseringen variërend van 30 mg tweemaal daags tot 90 mg viermaal daags. Het primaire eindpunt van de studie was een verlaging van de serumcalciumconcentratie met ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bij patiënten met parathyroïdcarcinoom daalde de gemiddelde serumcalciumconcentratie van 14,1 mg/dl tot 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l tot 3,1 mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In een 28 weken durende placebogecontroleerde studie werden 67 volwassen patiënten met primaire HPT geïnccludeerd die op basis van de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) maar $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l) aan de criteria voor parathyroïdectomie voldeden, maar die niet in staat waren parathyroïdectomie te ondergaan. Behandeling met cinacalcet werd geïnitieerd met een dosering van 30 mg tweemaal daags en getitreerd om de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie binnen de normale waarden te houden. Een significant hoger percentage met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een gemiddeld totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) en ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) afname van de gemiddelde totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie t.o.v. baseline vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden (respectievelijk 75,8% versus 0% en 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van Mimpara wordt de maximale plasmaconcentratie cinacalcet binnen ongeveer 2 tot 6 uur bereikt. Gebaseerd op vergelijkingen van onderzoeken wordt de absolute biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij mensen die gevast hebben geschat op ongeveer 20-25%. Toediening van Mimpara met voedsel resulteert in een verhoging van de biologische beschikbaarheid van cinacalcet met ongeveer 50-80%. Verhogingen van de plasmaconcentratie cinacalcet zijn vergelijkbaar, ongeacht het vetgehalte van de maaltijd.

Bij doses hoger dan 200 mg was de absorptie verzadigd, waarschijnlijk als gevolg van slechte oplosbaarheid.

Distributie

Het distributievolume is groot (ongeveer 1.000 liter), wat op uitgebreide distributie duidt. Cinacalcet wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwitten; de distributie in erythrocyten is minimaal.

Na absorptie dalen de concentraties cinacalcet op bifasische wijze met een aanvankelijke halfwaardetijd van ongeveer 6 uur en een terminale halfwaardetijd van 30 tot 40 uur. Steady-state concentraties worden met minimale accumulatie bereikt binnen 7 dagen. De farmacokinetiek van cinacalcet verandert niet in de loop van de tijd.

Biotransformatie

Cinacalcet wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen, voornamelijk CYP3A4 en CYP1A2 (de bijdrage van CYP1A2 is niet klinisch getypeerd). De belangrijkste circulerende metabolieten zijn inactief.

Gebaseerd op *in vitro*-gegevens is cinacalcet een sterke CYP2D6-remmer, maar is bij klinisch bereikte concentraties noch een remmer van andere CYP-enzymen, inclusief CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, noch een inductor van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4.

Eliminatie

Na toediening aan gezonde vrijwilligers van een radio-actief gelabelde dosis van 75 mg werd cinacalcet snel en uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. Renale excretie van metabolieten was de gangbare eliminatieroute van radioactiviteit. Ongeveer 80% van de dosis werd teruggevonden in de urine en 15% in de feces.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en $C_{\max}$ van cinacalcet nemen in het dosisbereik van 30 tot 180 mg eenmaal daags ongeveer lineair toe.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Snel na toediening begint het PTH te dalen tot een nadir ongeveer 2 tot 6 uur na de dosis, overeenkomend met de $C_{\max}$ van cinacalcet. Daarna stijgt de PTH-concentratie, naarmate de cinacalcetconcentratie daalt, tot 12 uur na de dosis, waarna de PTH-suppressie ongeveer constant blijft tot het eind van het eenmaaldaagse doseringsinterval. In klinische onderzoeken van Mimpara werden de PTH-concentraties aan het eind van het doseringsinterval gemeten.

Ouderen: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van cinacalcet als gevolg van leeftijd.

Nierinsufficiëntie: Het farmacokinetisch profiel van cinacalcet bij patiënten met milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie, alsmede bij patiënten op hemodialyse of peritoneaaldialyse is vergelijkbaar met dit bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet merkbaar bij milde leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde AUC van cinacalcet bij proefpersonen met matige functiestoornis ongeveer 2 keer zo hoog en bij proefpersonen met ernstige functiestoornis ongeveer 4 keer zo hoog. De gemiddelde halfwaardetijd van cinacalcet is bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornis verlengd met 33% respectievelijk 70%. Eiwitbinding van cinacalcet wordt niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd op basis van veiligheids- en werkzaamheidsparameters, is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht: De klaring van cinacalcet kan bij vrouwen lager zijn dan bij mannen. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk gebaseerd op het geslacht.

Pediatrische patiënten: De farmacokinetiek van cinacalcet is bestudeerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar met ESRD die dialyse ondergingen. Na enkelvoudige en meervoudige orale doses cinacalcet eenmaal daags waren de plasmaconcentraties van cinacalcet (C_{max} en AUC-waarden na normalisatie voor dosis en gewicht) vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen patiënten.

Een populatiefarmacokinetische analyse werd uitgevoerd om de effecten van demografische karakteristieken te evalueren. Deze analyse toonde geen significante invloed aan van leeftijd, geslacht, ras, lichaamsoppervlak en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van cinacalcet.

Roken: De klaring van cinacalcet is hoger bij rokers dan bij niet-rokers, waarschijnlijk door inductie van door CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Indien een patiënt begint of stopt met roken kunnen cinacalcetconcentraties mogelijk veranderen en kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toediening aan konijnen in een dosis van 0,4 maal de maximale dosis – op AUC-basis – voor mensen met secundaire HPT (180 mg per dag), was cinacalcet niet teratogeen. De niet-teratogene dosis bij ratten was 4,4 maal – op AUC-basis – de maximale dosis voor secundaire HPT. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes bij blootstelling aan maximaal 4 keer een dosis voor mensen van 180 mg/dag (veiligheidsmarges in de kleine patiëntenpopulatie die een maximale klinische dosis van 360 mg per dag ontvingen zouden ongeveer de helft zijn van wat hierboven wordt gegeven).

Bij zwangere ratten waren er bij de hoogste dosis lichte dalingen van het lichaamsgewicht en de voedselconsumptie. Lagere foetale gewichten werden gezien bij ratten bij doses waarbij de vrouwtjes ernstige hypocalciëmie hadden. Cinacalcet blijkt bij konijnen de placenta te passeren.

Cinacalcet heeft geen genotoxisch of carcinogeen potentieel getoond. Veiligheidsmarges uit de toxicologische onderzoeken zijn klein vanwege de dosisbeperkende hypocalciëmie die in de diermodellen werd waargenomen. Cataract en lensvertroebelingen zijn bij knaagdieren waargenomen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en van carcinogeniteit, doch zijn niet waargenomen bij honden en apen of in klinische onderzoeken waarin de vorming van cataract werd gevolgd. Het is bekend dat bij knaagdieren cataract kan optreden als gevolg van hypocalciëmie.

In *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat de IC_{50} -waarden voor de serotoninetransporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC_{50} -waarde voor de calciumreceptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie is niet bekend,

echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

In toxiciteitsstudies bij juveniele honden zijn tremoren secundair aan een verlaagd serumcalcium, braken, verlaagd lichaamsgewicht en gewichtstoename, verlaagde erytrocytenmassa, lichte verlaging van de botdichtheidsparameters, reversibele verwijding van de groeischijven van de lange pijpbeenderen en histologische lymfoïde veranderingen (beperkt tot de thoraxholte en toe te schrijven aan chronisch braken) waargenomen. Al deze effecten zijn waargenomen bij een systemische blootstelling, op een AUC-basis, die ongeveer gelijk was aan de blootstelling bij patiënten die een maximale dosis kregen voor de behandeling van secundaire HPT.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Microkristallijne cellulose
Povidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling

Carnaubawas
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Glyceroltriacetaat
FD&C Blue (E132)
IJzeroxide geel (E172)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aclar/PVC/PVAc/aluminium blisterverpakking met 14 tabletten. Verpakkingsgrootten van 14 tabletten (1 blisterverpakking), 28 tabletten (2 blisterverpakkingen) en 84 tabletten (6 blisterverpakkingen) per doos.

HDPE-fles met katoenen winding alsmede een kindveilige polypropyleen dop met een inductie-afdichting, verpakt in een doos. Elke fles bevat 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/001 – 30 mg doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/002 – 30 mg doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/003 – 30 mg doos met 84 tabletten
EU/1/04/292/004 – 30 mg fles met 30 tabletten
EU/1/04/292/005 – 60 mg doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/006 – 60 mg doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/007 – 60 mg doos met 84 tabletten
EU/1/04/292/008 – 60 mg fles met 30 tabletten
EU/1/04/292/009 – 90 mg doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/010 – 90 mg doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/011 – 90 mg doos met 84 tabletten
EU/1/04/292/012 – 90 mg fles met 30 tabletten

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2004
Datum van laatste verlenging: 23 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen
Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen
Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen
Elke capsule bevat 1 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen
Elke capsule bevat 2,5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen
Elke capsule bevat 5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit tot gebroken wit granulaat in capsules om te openen.

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen

De capsule bestaat uit een donkergroengekleurde bovenste capsulehelft met de opdruk “AMG” en een witte opake onderste capsulehelft met de opdruk “1 mg”.

Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen

De capsule bestaat uit een geelgekleurde bovenste capsulehelft met de opdruk “AMG” en een witte opake onderste capsulehelft met de opdruk “2,5 mg”.

Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen

De capsule bestaat uit een blauwgekleurde bovenste capsulehelft met de opdruk “AMG” en een witte opake onderste capsulehelft met de opdruk “5 mg”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (HPT) bij volwassen dialysepatiënten met ernstig nierfalen (End-Stage Renal Disease; ESRD).

Pediatrische patiënten

Behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (HPT) bij kinderen van 3 jaar en ouder met ernstig nierfalen (ESRD) die onderhoudsdialysetherapie ondergaan en bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle kan worden gebracht met standaardbehandeling (zie rubriek 4.4).

Mimpara kan zo nodig worden gebruikt als onderdeel van een therapeutisch regime met fosfaatbinders en/of vitamine-D-sterolen (zie rubriek 5.1).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij volwassenen

Reductie van hypercalciëmie bij volwassen patiënten met:

- parathyroïdcarcinoom.
- primaire HPT waarbij parathyroïdectomie op basis van serumcalciumconcentraties (zoals bepaald door relevante behandelingsrichtlijnen) geïndiceerd zou zijn, maar waarbij parathyroïdectomie klinisch niet aangewezen of gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosering voor volwassenen is 30 mg eenmaal daags. Mimpara dient elke 2 tot 4 weken te worden getitreerd tot een maximumdosering van 180 mg eenmaal daags om bij dialysepatiënten een iPTH (intact parathyroïd hormoon, PTH) streefwaarde te bereiken van 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l). PTH-concentraties dienen niet eerder dan 12 uren na inname van Mimpara te worden bepaald. De huidige behandelingsrichtlijnen dienen te worden geraadpleegd.

PTH dient 1 tot 4 weken na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Tijdens de onderhoudsbehandeling dient PTH ongeveer elke 1-3 maanden gecontroleerd te worden. Voor het meten van PTH-concentraties kan zowel het intact PTH (iPTH) als het bio-intact PTH (biPTH) worden gebruikt; de relatie tussen iPTH en biPTH wordt niet gewijzigd door de behandeling met Mimpara.

Dosisaanpassingen gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Gecorrigeerd serumcalcium moet worden bepaald en gecontroleerd en dit moet gelijk of hoger zijn dan de ondergrens van het normale bereik voordat de eerste dosis van Mimpara wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt.

Gedurende dosistitratie dienen de serumcalciumconcentraties frequent en binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden gecontroleerd. Nadat de onderhoudsdosering is bepaald, dient de serumcalciumconcentratie ongeveer maandelijks te worden bepaald. Als de serumcalciumconcentratie daalt tot onder 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en/of als er symptomen van hypocalciëmie optreden, worden de volgende richtlijnen aanbevolen:

Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie	Aanbevelingen
Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als er symptomen van hypocalciëmie optreden	Verhoog de serumcalciumconcentratie met calcium-bevattende fosfaatbinders, vitamine D-sterolen en/of aanpassing van de calciumconcentratie in de dialysevloeistof volgens de klinische beoordeling.
Serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), of als de verschijnselen van hypocalciëmie aanhouden ondanks pogingen om serumcalcium te verhogen	Verlaag de dosis of stop de toediening van Mimpara.

Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie	Aanbevelingen
Serumcalciumconcentraties $\leq 7,5$ mg/dl (1,9 mmol/l), of als de symptomen van hypocalciëmie aanhouden en de dosis vitamine D niet kan worden verhoogd	Stop de toediening van Mimpara totdat de serumcalciumconcentratie 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) bereikt en/of de symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen. De behandeling met Mimpara moet worden hervat met een dosis één stap lager dan de laatst gebruikte dosis.

Pediatrische patiënten

Gecorrigeerd serumcalcium moet in het bovenste bereik zijn van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven, voordat de eerste dosis van Mimpara wordt toegediend en moet nauwgezet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Het normale calciumbereik kan verschillen afhankelijk van de methodes die door uw lokale laboratorium worden gebruikt en de leeftijd van het kind/de patiënt.

De aanbevolen startdosering voor kinderen ≥ 3 jaar en < 18 jaar is $\leq 0,20$ mg/kg eenmaal daags gebaseerd op het drooggewicht van de patiënt (zie tabel 1).

De dosering kan worden verhoogd om het gewenste iPTH-streefbereik te behalen. De dosering dient sequentieel te worden verhoogd met beschikbare dosisintervallen (zie tabel 1) en niet vaker dan om de 4 weken. De dosering kan worden verhoogd tot een maximale dosering van 2,5 mg/kg/dag, zonder de totale dagelijkse dosering van 180 mg te overschrijden.

Tabel 1. Mimpara dagelijkse dosis voor pediatrische patiënten

Drooggewicht patiënt (kg)	Startdosis (mg)	Beschikbare opeenvolgende doses (mg)
10 tot $< 12,5$	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 en 15
$\geq 12,5$ tot < 25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 en 30
≥ 25 tot < 36	5	5, 10, 15, 30 en 60
≥ 36 tot < 50		5, 10, 15, 30, 60 en 90
≥ 50 tot < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 en 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 en 180

Dosisaanpassingen gebaseerd op PTH-concentraties

PTH-concentraties dienen niet eerder dan 12 uur na inname van Mimpara te worden bepaald en iPTH dient 1 tot 4 weken na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald.

De dosis dient te worden aangepast, gebaseerd op iPTH zoals hieronder aangegeven:

- Als iPTH < 150 pg/ml en ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, verlaag dan de dosis van Mimpara tot de eerstvolgende beschikbare lagere dosis.
- Als iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) is, stop dan de behandeling met Mimpara, hervat Mimpara met de eerstvolgende beschikbare lagere dosis wanneer het iPTH > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) is. Als de behandeling met Mimpara gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis.

Dosisaanpassing gebaseerd op serumcalciumconcentraties

Serumcalciumconcentraties dienen te worden bepaald binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara.

Nadat de onderhoudsdosering is vastgesteld, is het aanbevolen om wekelijks het serumcalcium te bepalen. De serumcalciumconcentratie bij pediatrie patiënten dient binnen het normale bereik te worden gehouden. Als de serumcalciumconcentratie daalt onder het normale bereik of als er symptomen van hypocalciëmie optreden dienen dosisaanpassingen te worden gedaan zoals onderstaand aangegeven in tabel 2:

Tabel 2. Dosisaanpassing bij pediatrie patiënten ≥ 3 tot < 18 jaar oud

Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie of klinische symptomen van hypocalciëmie	Doseringsaanbevelingen
Gecorrigeerde serumcalcium is gelijk of lager dan de leeftijdsspecifieke ondergrens van het normale bereik <u>of</u> er treden symptomen van hypocalciëmie op ongeacht de calciumconcentratie.	Staak de behandeling met Mimpara.* Dien calciumsupplementen, calciumbevattende fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen toe, zoals klinisch geïndiceerd.
Gecorrigeerde totale serumcalcium is hoger dan de leeftijdsspecifieke ondergrens <u>en</u> de klinische symptomen van hypocalciëmie zijn verdwenen.	Hervat de behandeling met de eerstvolgende lagere dosis. Als de behandeling met Mimpara gedurende meer dan 14 dagen is gestaakt, hervat dan met de aanbevolen startdosis. Als de patiënt de laagste dosering (1 mg/dag) kreeg voordat de behandeling werd gestaakt, hervat de behandeling dan met dezelfde dosering (1 mg/dag).

*Als de behandeling is gestaakt dient het gecorrigeerde serumcalcium te worden bepaald binnen 5 tot 7 dagen

De veiligheid en de werkzaamheid van Mimpara voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij kinderen van jonger dan 3 jaar oud zijn niet vastgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.

Van etelcalcetide overstappen op Mimpara

De switch van etelcalcetide naar Mimpara en de benodigde wash-outperiode is niet bij patiënten onderzocht. Mimpara mag niet worden gestart bij patiënten die zijn gestopt met etelcalcetide totdat ze ten minste drie opeenvolgende hemodialysebehandelingen hebben ondergaan waarbij het serumcalcium is gemeten. Controleer of het serumcalciumniveau binnen het normale bereik valt, voordat Mimpara wordt geïntroduceerd (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen en ouderen (> 65 jaar)

De aanbevolen startdosering van Mimpara voor volwassenen is 30 mg tweemaal daags. De dosering van Mimpara dient elke 2 tot 4 weken getitreerd te worden door middel van sequentiële dosering van 30 mg tweemaal daags, 60 mg tweemaal daags, 90 mg tweemaal daags en 90 mg drie- of viermaal daags zoals benodigd om de serumcalciumconcentratie te verlagen tot op of onder de bovengrens van het normale bereik. De maximale in klinische onderzoeken gebruikte dosering was 90 mg viermaal daags.

De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden bepaald. Zodra de onderhoudsdosering is vastgesteld, dient de serumcalciumconcentratie elke 2 tot 3 maanden te worden bepaald. Na titratie tot de maximale dosering van Mimpara dient de serumcalciumconcentratie periodiek te worden gecontroleerd; als een klinisch relevante verlaging van de serumcalciumconcentratie niet wordt gehandhaafd, dient stopzetting van de therapie met Mimpara te worden overwogen (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Mimpara voor de behandeling van parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de startdosis is niet nodig. Mimpara dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis en de behandeling dient nauwlettend gecontroleerd te worden tijdens dosistitratie en tijdens onderhoudsbehandeling met Mimpara (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

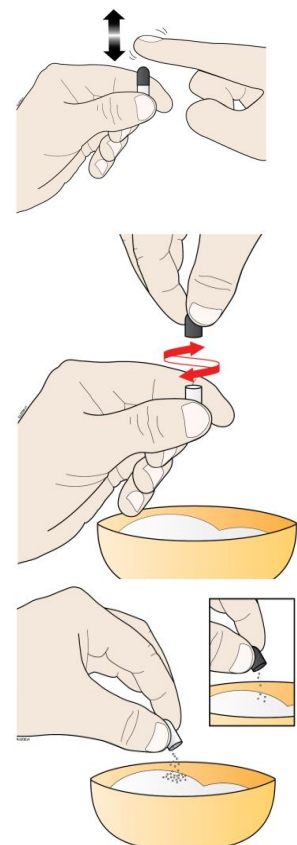
Mimpara granulaat kan oraal worden toegediend of via een neus-maagsonde of gastrostomische sonde.

De capsules mogen **niet** worden ingeslikt. De capsule moet worden geopend en de gehele inhoud van een capsule moet op voedsel of in vloeistof worden gestrooid en worden toegediend. Om doseringsfouten te vermijden, dienen capsules van verschillende sterkte (1, 2,5, of 5 mg) **niet** gemengd te worden om de gewenste dosis te bereiken.

Het wordt aanbevolen om Mimpara in te nemen met voedsel of kort na een maaltijd, omdat onderzoeken hebben aangetoond dat de biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij inname met voedsel verhoogd is (zie rubriek 5.2).

Orale toediening

De capsules moeten worden geopend door zachtjes te knijpen in en te draaien aan de gekleurde bovenste capsulehelft zodat deze los komt van de witte onderste capsulehelft, nadat er door zachtjes te tikken voor gezorgd is dat de inhoud van de capsule zich onderin de capsule bevindt (in het witte deel van de capsule). Het wordt aanbevolen om tijdens het openen de capsule rechtop te houden boven een kleine hoeveelheid zacht voedsel of vloeistof.



Alle granulaat moet worden gestrooid op een kleine hoeveelheid zacht voedsel (bijv. appelmoes of yoghurt) of vloeistof (bijv. appelsap of babyvoeding voor nierpatiënten), en doorgeslikt. Als 1-3 capsules per dag worden gebruikt, gebruik dan ten minste 15 ml voedsel; als 4-6 capsules per dag worden gebruikt, gebruik dan ten minste 30 ml voedsel.

Patiënten moeten vloeistof drinken na orale toediening om er voor te zorgen dat het hele mengsel is doorgeslikt.

Het granulaat mengen met water voor oraal gebruik wordt niet aanbevolen omdat dit een bittere smaak kan geven.

Granulaat gemengd met zacht voedsel of vloeistof moet direct worden toegediend.

Toediening via een neus-maagsonde of een gastrostomische sonde

- Bij patiënten die een neus-maagsonde of een gastrostomische sonde hebben, kan het granulaat worden toegediend met een kleine hoeveelheid (ten minste 5 ml) water via een PVC-slang. Spoel met een hoeveelheid water, passend bij de gebruikte enterale sonde. Het granulaat is niet compatibel met slangen gemaakt van polyurethaan en siliconen.

Mimpara is ook beschikbaar als tabletten. Kinderen die doses van 30 mg of meer nodig hebben en die in staat zijn om tabletten door te slikken, kunnen de benodigde dosis Mimpara tabletten krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.2 en 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serumcalciumconcentratie

Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop geassocieerd met hypocalciëmie zijn gerapporteerd bij volwassen en pediatrie patiënten die met Mimpara werden behandeld. Symptomen van hypocalciëmie zijn onder meer paresthesieën, myalgieën, kramp, tetanie en convulsies. Daling van de serumcalciumconcentratie kan ook het QT-interval verlengen, mogelijk resulterend in ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie. Gevallen van QT-verlenging en ventriculaire aritmie zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met cinacalcet (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met andere risicofactoren voor QT-verlenging zoals patiënten bekend met aangeboren lange QT-syndroom of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze QT-verlenging veroorzaken.

Daar cinacalcet de serumcalciumconcentratie verlaagt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op het optreden van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2). De serumcalciumconcentratie dient binnen 1 week na de start of na een dosisaanpassing van Mimpara te worden gemeten.

Volwassenen

Behandeling met Mimpara mag niet gestart worden bij patiënten met een serumcalciumconcentratie (gecorrigeerd voor albumine) lager dan de ondergrens van het normale bereik.

Bij patiënten met –chronische nierschade die dialyse ondergingen en Mimpara kregen toegediend, had ongeveer 30% van de patiënten ten minste één serumcalciumwaarde lager dan 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrie patiënten

Mimpara dient enkel te worden gestart voor de behandeling van secundaire HPT bij kinderen ≥ 3 jaar met ESRD die onderhoudsdialysetherapie krijgen, bij wie de secundaire HPT niet op een adequate manier onder controle gebracht kan worden met standaardbehandeling en bij wie het serumcalcium in het bovenste bereik zit van het leeftijdsspecifieke referentie-interval of erboven.

Controleer tijdens de behandeling met cinacalcet nauwkeurig de serumcalciumconcentraties en de therapietrouw (zie rubriek 4.2). Start geen behandeling met cinacalcet of verhoog de dosis niet als er een vermoeden is van therapie-ontrouw.

Beoordeel voordat behandeling met cinacalcet wordt gestart en tijdens behandeling met cinacalcet de risico's en de voordelen van de behandeling en het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de aanbevelingen, om het risico van hypocalciëmie te controleren en beheersen.

Informeer pediatrie patiënten en/of hun verzorgers over de symptomen van hypocalciëmie en over het belang om de instructies te volgen met betrekking tot de serumcalciumcontroles, de dosering en de toedieningswijze.

Patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan

Cinacalcet is niet geïndiceerd voor patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan. Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat volwassen patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan en behandeld worden met cinacalcet een verhoogd risico hebben op hypocalciëmie (serumcalciumconcentraties < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) in vergelijking met patiënten met chronische nierschade die dialyse ondergaan en met cinacalcet behandeld worden, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline calcium-waarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

Convulsies

Gevalen van convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Mimpara (zie rubriek 4.8). De drempel voor convulsies is verlaagd door significante dalingen in serumcalciumconcentraties. Daarom moeten serumcalciumconcentraties nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die Mimpara krijgen, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Gevalen van hypotensie en/of verergering van hartfalen werden gerapporteerd bij patiënten met een hartfunctiestoornis, waarbij een causaal verband met cinacalcet niet volledig kon worden uitgesloten en die mogelijk gemedieerd zijn door verlagingen in serumcalciumconcentraties (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Dien Mimpara voorzichtig toe bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen. Controleer de serumcalciumconcentratie zorgvuldig (zie rubriek 4.5).

Aan patiënten die Mimpara krijgen mag geen etelcalcetide gegeven worden. Gelijktijdige toediening kan leiden tot ernstige hypocalciëmie.

Algemeen

Adynamische botziekte kan zich ontwikkelen als PTH-concentraties chronisch onderdrukt worden tot onder ongeveer 1,5 keer de bovengrens van normaal volgens de iPTH-assay. Wanneer bij met Mimpara behandelde patiënten de PTH-concentraties dalen tot onder het aanbevolen streefbereik, dient de dosering Mimpara en/of vitamine-D-sterolen te worden verlaagd of de therapie te worden gestaakt.

Testosteronconcentraties

Bij patiënten met nierfalen zijn testosteronconcentraties vaak lager dan normaal. In een klinische studie bij volwassen ESRD-patiënten die dialyse ondergingen waren de vrije testosteronconcentraties na een behandeling van 6 maanden verlaagd met 31,3% (mediaan) bij de met Mimpara behandelde patiënten en met 16,3% (mediaan) bij de met placebo behandelde patiënten. Een open-label vervolg van deze studie toonde geen verdere verlaging aan van de vrije en totale testosteronconcentraties over een periode van 3 jaar bij met Mimpara behandelde patiënten. De klinische significantie van deze verlaging van de serumtestosteronconcentraties is niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Gezien de mogelijkheid voor 2 tot 4 keer hogere cinacalcet-plasmaconcentraties bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pughclassificatie), dient Mimpara met voorzichtigheid bij deze patiënten gebruikt te worden en dient de behandeling nauwlettend te worden gevolgd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen en Mimpara kan leiden tot een verhoogd risico op hypocalciëmie (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die Mimpara krijgen mag geen etelcalcetide gegeven worden (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op cinacalcet

Cinacalcet wordt ten dele gemetaboliseerd door het enzym CYP3A4. Gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4, veroorzaakte ongeveer een 2-voudige verhoging van cinacalcetconcentraties. Aanpassing van de dosis Mimpara kan noodzakelijk zijn wanneer een patiënt die Mimpara ontvangt, begint of stopt met een behandeling met een sterke remmer (bv. ketoconazol, itraconazol, telitromycine, voriconazol, ritonavir) of een inductor (bv. rifampicine) van dit enzym.

In-vitro-gegevens duiden er op dat cinacalcet deels door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd. Roken induceert CYP1A2; er is waargenomen dat de klaring van cinacalcet bij rokers 36-38% hoger was dan bij niet-rokers. Het effect van CYP1A2-remmers (bv. fluvoxamine, ciprofloxacin) op de plasmaconcentratie van cinacalcet is niet onderzocht. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn als een patiënt begint of stopt met roken of als wordt gestart of gestopt met een gelijktijdige behandeling met sterke CYP1A2-remmers.

Calciumcarbonaat

De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van calciumcarbonaat (enkelvoudige dosis van 1.500 mg).

Sevelameer

De farmacokinetiek van cinacalcet werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van sevelameer (2.400 mg driemaal daags).

Pantoprazol

De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet tijdens gelijktijdige toediening van pantoprazol (eenmaal daags 80 mg).

Effect van cinacalcet op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die door het enzym P450 2D6 (CYP2D6) worden gemetaboliseerd: cinacalcet is een sterke remmer van CYP2D6. Aanpassing van de dosis van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan noodzakelijk zijn wanneer Mimpara wordt toegediend met afzonderlijk getitreerde geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (bv. flecaïnide, propafenon, metoprolol, desipramine, nortriptyline, clomipramine).

Desipramine: Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 90 mg cinacalcet met 50 mg desipramine, een tricyclisch antidepressivum dat primair door CYP2D6 wordt gemetaboliseerd, verhoogde de blootstelling aan desipramine significant met een factor 3,6 (90% CI 3,0 - 4,4) bij snelle CYP2D6-metaboliseerders.

Dextromethorfan: Meervoudige doses van 50 mg cinacalcet verhoogden de AUC van 30 mg dextromethorfan (primair gemetaboliseerd door CYP2D6) 11-voudig bij snelle CYP2D6-metaboliseerders.

Warfarine: Multiële orale doses cinacalcet hadden geen invloed op de farmacokinetiek of farmacodynamiek (gemeten door middel van protrombintijd en stollingsfactor VII) van warfarine.

Het ontbreken van effect van cinacalcet op de farmacokinetiek van R- en S-warfarine evenals het ontbreken van auto-inductie na veelvuldige inname door patiënten geeft aan dat cinacalcet geen inductor is van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2C9 bij mensen.

Midazolam: Gelijktijdige inname van cinacalcet (90 mg) met oraal toegediend midazolam (2 mg), een CYP3A4- en CYP3A5-substraat, veranderde de farmacokinetiek van midazolam niet. Deze gegevens suggereren dat cinacalcet geen effect heeft op de farmacokinetiek van die klassen van geneesmiddelen die door CYP3A4 en CYP3A5 gemetaboliseerd worden zoals bepaalde immunosuppressiva, waaronder ciclosporine en tacrolimus behoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van cinacalcet bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. In onderzoeken met zwangere ratten en konijnen werd geen embryonale/foetale toxiciteit gezien met uitzondering van afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij ratten, bij doses die in verband worden gebracht met toxiciteit voor de moeder (zie rubriek 5.3). Mimpara mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cinacalcet in de moedermelk wordt uitgescheiden. Cinacalcet wordt met een hoge melk/plasma ratio uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's, moet worden besloten of borstvoeding dan wel de behandeling met Mimpara moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van cinacalcet op vruchtbaarheid. In dieronderzoek waren er geen effecten op vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mimpara heeft mogelijk een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat duizeligheid en toevallen zijn gerapporteerd bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Secundaire hyperparathyreoïdie, parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

Op basis van de beschikbare gegevens van patiënten die cinacalcet kregen in placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken waren de vaakst gerapporteerde bijwerkingen misselijkheid en braken. Misselijkheid en braken waren bij de meeste patiënten licht tot matig van ernst en van voorbijgaande aard. Stopzetting van de therapie vanwege het optreden van bijwerkingen gebeurde voornamelijk ten gevolge van misselijkheid en braken.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die ten minste mogelijk aan de behandeling met cinacalcet in de placebogecontroleerde onderzoeken en eenarmige onderzoeken kunnen worden toegeschreven, gebaseerd op een zo gefundeerd mogelijke causaliteitsbeoordeling, zijn hieronder weergegeven met behulp van de

volgende onderverdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Incidentie van bijwerkingen in gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaring:

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak*	Overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Convulsies [†] Duizeligheid Paresthesie Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend*	Verergering van hartfalen [†] QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie [†]
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Infectie van de bovenste luchtwegen Dyspneu Hoest
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken
	Vaak	Dyspepsie Diarree Buikpijn Pijn in de bovenbuik Obstipatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie Spierspasmen Pijn in de rug
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
Onderzoeken	Vaak	Hypocalciëmie [†] Hyperkaliëmie Verlaagde testosteronconcentraties [†]

[†]zie rubriek 4.4

*zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem en urticaria, zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van Mimpara. De frequentie van de afzonderlijke met voorkeurstermen aangeduide bijwerkingen, waaronder angio-oedeem en urticaria, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Hypotensie en/of verergering van hartfalen

Bij postmarketingsurveillance van de veiligheid werden idiosyncratische gevallen van hypotensie en/of verergering van hartfalen gerapporteerd bij patiënten met hartfunctiestoornissen die met cinacalcet behandeld werden. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie

QT-verlenging en ventriculaire aritmie volgend op hypocalciëmie zijn vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van Mimpara. De frequentie hiervan kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Mimpara voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergaan is onderzocht in twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek (zie rubriek 5.1). Van alle pediatrische patiënten die blootgesteld werden aan cinacalcet tijdens klinische studies hadden in totaal 19 patiënten (24,1%; 64,5 per 100 patiëntjaren) ten minste één ongewenst voorval van hypocalciëmie. Er werd een fatale afloop gemeld in een pediatrisch klinisch onderzoek bij een patiënt met ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Mimpara dient enkel te worden gebruikt bij pediatrische patiënten als het mogelijke voordeel het mogelijke risico rechtvaardigt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doseringen getitreerd tot maximaal 300 mg eenmaal daags zijn toegediend aan volwassen dialysepatiënten zonder ongewenste uitkomst. Een dagelijkse dosis van 3,9 mg/kg is voorgeschreven aan een pediatrische dialysepatiënt in een klinische studie, met lichte buikpijn, misselijkheid en braken als gevolg.

Overdosering van Mimpara kan leiden tot hypocalciëmie. Bij overdosering dienen patiënten gecontroleerd te worden op klachten en symptomen van hypocalciëmie en behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Doordat cinacalcet in hoge mate aan eiwit gebonden is, is hemodialyse geen effectieve behandeling voor overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumregulerende middelen, anti-parathyroïde middelen.
ATC-code: H05BX01.

Werkingsmechanisme

De calciumreceptor op het oppervlak van de hoofdcel van de bijnierschors speelt de voornaamste rol in het regelen van de PTH-secretie. Cinacalcet is een calcimimeticum dat PTH-concentraties rechtstreeks verlaagt door het verhogen van de gevoeligheid van de calciumreceptor voor extracellulair calcium. De verlaging van PTH is geassocieerd met een gelijktijdige verlaging van serumcalciumconcentraties.

Verlagingen van PTH-concentraties zijn gecorreleerd met de concentratie cinacalcet.

Nadat steady-state is bereikt, blijven serumcalciumconcentraties constant gedurende het doseringsinterval.

Secundaire hyperparathyreoïdie

Volwassenen

Drie 6 maanden durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij ESRD-patiënten met ongecontroleerde secundaire HPT die dialyse ondergingen (n = 1.136).

Demografische en baseline kenmerken waren representatief voor de populatie dialysepatiënten met secundaire HPT. Gemiddelde baseline iPTH-concentraties in de 3 onderzoeken waren respectievelijk 733 en 683 pg/ml (77,8 en 72,4 pmol/l) voor de cinacalcet- en placebogroepen. Bij aanvang van de studie ontving 66% van de patiënten vitamine D-sterolen en > 90% ontving fosfaatbinders.

Significante reducties in iPTH, calcium-fosfaatproduct (Ca x P), calcium en fosfaat in serum werden waargenomen bij de met cinacalcet behandelde patiënten in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten die standaardzorg kregen, waarbij de resultaten van de 3 onderzoeken consistent waren. In elk van de onderzoeken werd het primaire eindpunt (proportie van patiënten met een iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) bereikt door 41%, 46% en 35% van de patiënten die cinacalcet ontvingen, in vergelijking met 4%, 7% en 6% van de patiënten die placebo ontvingen. Ongeveer 60% van de met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een reductie $\geq 30\%$ in iPTH-concentraties en dit effect was consistent over het spectrum van baseline iPTH-concentraties. De gemiddelde afnamen in serum Ca x P, calcium en fosfaat bedroegen respectievelijk 14%, 7% en 8%.

Verlagingen in iPTH en Ca x P hielden gedurende behandeling maximaal 12 maanden aan. Cinacalcet verlaagde de concentraties iPTH en Ca x P, calcium en fosfaat ongeacht de baseline iPTH- of Ca x P-concentratie, dialysemodaliteit (peritoneaaldialyse versus hemodialyse), duur van dialyse en ongeacht of vitamine-D-sterolen werden toegediend.

Verlagingen in PTH werden in verband gebracht met niet-significante verlagingen van markers van botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase, N-telopeptide, botombouw en botfibrose). In post hoc analyses van gepoolde gegevens uit 6 en 12 maanden durende klinische onderzoeken, waren Kaplan-Meier schattingen van botfractuur en parathyroïdectomie lager in de cinacalcetgroep dan in de controlegroep.

Bij patiënten met chronische nierschade en secundaire HPT die geen dialyse ondergingen, duiden klinische onderzoeken er op dat cinacalcet in vergelijkbare mate de PTH-concentraties verlaagde als bij patiënten met ESRD en secundaire HPT die dialyse ontvingen. Effectiviteit, veiligheid, optimale doseringen en behandelingsdoelen zijn echter niet vastgesteld voor de behandeling van predialyse patiënten met nierfalen. Deze onderzoeken duiden er op dat patiënten met chronische nierschade die geen dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen een groter risico hebben op hypocalciëmie dan ESRD-patiënten die dialyse ondergaan en cinacalcet krijgen, wat het gevolg kan zijn van lagere baseline-calciumwaarden en/of de aanwezigheid van een residuele nierfunctie.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) was een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek naar de verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken en cardiovasculaire voorvallen met cinacalcet versus placebo bij 3.883 patiënten met secundaire HPT en chronische nierschade die dialyse ondergingen. De primaire doelstelling van het onderzoek, het aantonen van een verlaging van het risico op sterfte door alle oorzaken of cardiovasculaire voorvallen, inclusief myocardinfarct, ziekenhuisopname vanwege onstabiele angina pectoris, hartfalen of perifere vasculaire voorvallen, werd niet gehaald (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Na correctie voor baseline-kenmerken in een secundaire analyse bedroeg de HR voor het primaire samengestelde eindpunt 0,88; 95% CI: 0,79, 0,97.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van cinacalcet voor de behandeling van secundaire HPT bij pediatrische patiënten met ESRD die dialyse ondergingen, is onderzocht in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken en in één eenarmig onderzoek.

Studie 1 was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin 43 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar gerandomiseerd werden om ofwel cinacalcet (n = 22) of placebo (n = 21) te ontvangen. Het onderzoek bestond uit een 24 weken durende dosistitratieperiode, gevolgd door een 6 weken durende werkzaamheidsbeoordelingsfase (efficacy assessment phase, EAP) en een 30 weken durende open-label extensie. De gemiddelde leeftijd bij baseline was 13 (bereik 6 tot 18) jaar. De meerderheid van de patiënten (91%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 757,1 (440,1) pg/ml in de cinacalcetgroep en 795,8 (537,9) pg/ml in de placebogroep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,9 (0,5) mg/dl in de cinacalcetgroep en 9,9 (0,6) mg/dl in de placebogroep. De gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 1,0 mg/kg/dag.

Het percentage patiënten dat het primaire eindpunt bereikte ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 25 tot 30) was 55% in de cinacalcetgroep en 19,0% in de placebogroep ($p = 0,02$). De gemiddelde serumcalciumwaarden gedurende de EAP waren binnen het normale bereik in de cinacalcetbehandelgroep. Deze studie is vroegtijdig beëindigd vanwege een sterfgeval met ernstige hypocalciëmie in de cinacalcetgroep (zie rubriek 4.8).

Studie 2 was een open-label onderzoek, waarin 55 patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (gemiddeld 13 jaar) gerandomiseerd werden voor behandeling met ofwel cinacalcet in aanvulling op de standaardzorg (standard of care, SOC, n = 27) of SOC alleen (n = 28). De meerderheid van de patiënten (75%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline. De gemiddelde (SD) iPTH-concentraties bij baseline waren 946 (635) pg/ml in de cinacalcet + SOC-groep en 1.228 (732) pg/ml in de SOC-groep. De gemiddelde (SD) gecorrigeerde totale serumcalciumconcentraties bij baseline waren 9,8 (0,64) mg/dl in de cinacalcet + SOC-groep en 9,8 (0,6) mg/dl in de SOC-groep. 25 patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en de gemiddelde maximale dagelijkse dosis cinacalcet was 0,55 mg/kg/dag. Het onderzoek bereikte niet het primaire eindpunt ($\geq 30\%$ reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP; week 17 tot 20). Reductie van $\geq 30\%$ ten opzichte van baseline in de gemiddelde iPTH-plasmaconcentratie gedurende de EAP werd bereikt door 22% van de patiënten in de cinacalcet + SOC-groep en door 32% van de patiënten in de SOC-groep.

Studie 3 was een 26 weken durend, open-label, eenarmig veiligheidsonderzoek bij patiënten in de leeftijd van 8 maanden tot < 6 jaar (gemiddelde leeftijd 3 jaar). Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat ze het gecorrigeerde QT-interval verlengen, werden uitgesloten van dit onderzoek. Het gemiddelde drooggewicht bij baseline was 12 kg. De startdosis cinacalcet was 0,20 mg/kg. De meerderheid van de patiënten (89%) gebruikte vitamine D-sterolen bij baseline.

Zeventien patiënten kregen ten minste één dosis cinacalcet en 11 voltooiden ten minste 12 behandelweken. In de leeftijd van 2-5 jaar had geen van hen een gecorrigeerde serumcalciumwaarde < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l). iPTH-concentraties ten opzichte van baseline waren verminderd met $\geq 30\%$ in 71% (12 van de 17) patiënten in de studie.

Parathyroïdcarcinoom en primaire hyperparathyreoïdie

In een studie ontvingen 46 volwassen patiënten (29 met parathyroïdcarcinoom en 17 met primaire HPT en ernstige hypercalciëmie gefaald op of gecontra-indiceerd voor parathyroïdectomie), gedurende maximaal 3 jaar cinacalcet (gemiddeld 328 dagen voor patiënten met parathyroïdcarcinoom en gemiddeld 347 dagen voor patiënten met primaire HPT). Cinacalcet werd toegediend in doseringen variërend van 30 mg tweemaal daags tot 90 mg viermaal daags. Het primaire eindpunt van de studie was een verlaging van de serumcalciumconcentratie met ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Bij patiënten met parathyroïdcarcinoom daalde de gemiddelde serumcalciumconcentratie van 14,1 mg/dl tot 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l tot 3,1 mmol/l), terwijl bij patiënten met primaire HPT, serumcalciumconcentraties daalden van 12,7 mg/dl naar 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l naar 2,6 mmol/l). Achttien van de 29 patiënten (62%) met parathyroïdcarcinoom en 15 van de 17 patiënten (88%) met primaire HPT bereikten een verlaging in de serumcalciumconcentratie van ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

In een 28 weken durende placebogecontroleerde studie werden 67 volwassen patiënten met primaire HPT geïncludeerd die op basis van de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie $> 11,3$ mg/dl ($2,82$ mmol/l) maar $\leq 12,5$ mg/dl ($3,12$ mmol/l) aan de criteria voor parathyroïdectomie voldeden, maar die niet in staat waren parathyroïdectomie te ondergaan. Behandeling met cinacalcet werd geïnitieerd met een dosering van 30 mg tweemaal daags en getitreerd om de totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie binnen de normale waarden te houden. Een significant hoger percentage met cinacalcet behandelde patiënten bereikte een gemiddeld totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie $\leq 10,3$ mg/dl ($2,57$ mmol/l) en ≥ 1 mg/dl ($0,25$ mmol/l) afname van de gemiddelde totaal gecorrigeerde serumcalciumconcentratie t.o.v. baseline vergeleken met patiënten die met placebo behandeld werden (respectievelijk 75,8% versus 0% en 84,8% versus 5,9%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van Mimpara wordt de maximale plasmaconcentratie cinacalcet binnen ongeveer 2 tot 6 uur bereikt. Gebaseerd op vergelijkingen van onderzoeken wordt de absolute biologische beschikbaarheid van cinacalcet bij mensen die gevast hebben geschat op ongeveer 20-25%. Toediening van Mimpara met voedsel resulteert in een verhoging van de biologische beschikbaarheid van cinacalcet met ongeveer 50-80%. Verhogingen van de plasmaconcentratie cinacalcet zijn vergelijkbaar, ongeacht het vetgehalte van de maaltijd.

Bij doses hoger dan 200 mg was de absorptie verzadigd, waarschijnlijk als gevolg van slechte oplosbaarheid.

Distributie

Het distributievolume is groot (ongeveer 1.000 liter), wat op uitgebreide distributie duidt. Cinacalcet wordt voor ongeveer 97% gebonden aan plasma-eiwitten; de distributie in erythrocyten is minimaal.

Na absorptie dalen de concentraties cinacalcet op bifasische wijze met een aanvankelijke halfwaardetijd van ongeveer 6 uur en een terminale halfwaardetijd van 30 tot 40 uur. Steady-state concentraties worden met minimale accumulatie bereikt binnen 7 dagen. De farmacokinetiek van cinacalcet verandert niet in de loop van de tijd.

Biotransformatie

Cinacalcet wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen, voornamelijk CYP3A4 en CYP1A2 (de bijdrage van CYP1A2 is niet klinisch getypeerd). De belangrijkste circulerende metabolieten zijn inactief.

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens is cinacalcet een sterke CYP2D6-remmer, maar is bij klinisch bereikte concentraties noch een remmer van andere CYP-enzymen, inclusief CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, noch een inductor van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4.

Eliminatie

Na toediening aan gezonde vrijwilligers van een radio-actief gelabelde dosis van 75 mg werd cinacalcet snel en uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatie gevolgd door conjugatie. Renale excretie van metabolieten was de gangbare eliminatieroute van radioactiviteit. Ongeveer 80% van de dosis werd teruggevonden in de urine en 15% in de feces.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC en $C_{\max}$ van cinacalcet nemen in het dosisbereik van 30 tot 180 mg eenmaal daags ongeveer lineair toe.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Snel na toediening begint het PTH te dalen tot een nadir ongeveer 2 tot 6 uur na de dosis, overeenkomend met de $C_{\max}$ van cinacalcet. Daarna stijgt de PTH-concentratie, naarmate de cinacalcetconcentratie daalt, tot 12 uur na de dosis, waarna de PTH-suppressie ongeveer constant blijft tot het eind van het eenmaaldaagse doseringsinterval. In klinische onderzoeken van Mimpara werden de PTH-concentraties aan het eind van het doseringsinterval gemeten.

Ouderen: Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van cinacalcet als gevolg van leeftijd.

Nierinsufficiëntie: Het farmacokinetisch profiel van cinacalcet bij patiënten met milde, matige en ernstige nierinsufficiëntie, alsmede bij patiënten op hemodialyse of peritoneaaldialyse is vergelijkbaar met dit bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: De farmacokinetiek van cinacalcet veranderde niet merkbaar bij milde leverfunctiestoornis. In vergelijking met personen met een normale leverfunctie was de gemiddelde AUC van cinacalcet bij proefpersonen met matige functiestoornis ongeveer 2 keer zo hoog en bij proefpersonen met ernstige functiestoornis ongeveer 4 keer zo hoog. De gemiddelde halfwaardetijd van cinacalcet is bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornis verlengd met 33% respectievelijk 70%. Eiwitbinding van cinacalcet wordt niet beïnvloed door een leverfunctiestoornis. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd op basis van veiligheids- en werkzaamheidsparameters, is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht: De klaring van cinacalcet kan bij vrouwen lager zijn dan bij mannen. Aangezien de dosering voor elke patiënt wordt getitreerd is geen extra doseringsaanpassing noodzakelijk gebaseerd op het geslacht.

Pediatrische patiënten: De farmacokinetiek van cinacalcet is bestudeerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar met ESRD die dialyse ondergingen. Na enkelvoudige en meervoudige orale doses cinacalcet eenmaal daags waren de plasmaconcentraties van cinacalcet ($C_{\max}$ en AUC-waarden na normalisatie voor dosis en gewicht) vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen patiënten.

Een populatiefarmacokinetische analyse werd uitgevoerd om de effecten van demografische karakteristieken te evalueren. Deze analyse toonde geen significante invloed aan van leeftijd, geslacht, ras, lichaamsoppervlak en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van cinacalcet.

Roken: De klaring van cinacalcet is hoger bij rokers dan bij niet-rokers, waarschijnlijk door inductie van door CYP1A2 gemedieerd metabolisme. Indien een patiënt begint of stopt met roken kunnen cinacalcetconcentraties mogelijk veranderen en kan aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toediening aan konijnen in een dosis van 0,4 maal de maximale dosis – op AUC-basis – voor mensen met secundaire HPT (180 mg per dag), was cinacalcet niet teratogeen. De niet-teratogene dosis bij ratten was 4,4 maal – op AUC-basis – de maximale dosis voor secundaire HPT. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes bij blootstelling aan maximaal 4 keer een dosis voor mensen van 180 mg/dag (veiligheidsmarges in de kleine patiëntenpopulatie die een maximale klinische dosis van 360 mg per dag ontvingen zouden ongeveer de helft zijn van wat hierboven wordt gegeven).

Bij zwangere ratten waren er bij de hoogste dosis lichte dalingen van het lichaamsgewicht en de voedselconsumptie. Lagere foetale gewichten werden gezien bij ratten bij doses waarbij de vrouwtjes ernstige hypocalciëmie hadden. Cinacalcet blijkt bij konijnen de placenta te passeren.

Cinacalcet heeft geen genotoxisch of carcinogeen potentieel getoond. Veiligheidsmarges uit de toxicologische onderzoeken zijn klein vanwege de dosisbeperkende hypocalciëmie die in de diersmodellen werd waargenomen. Cataract en lensvertroebelingen zijn bij knaagdieren waargenomen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en van carcinogeniteit, doch zijn niet waargenomen bij honden en apen of in klinische onderzoeken waarin de vorming van cataract werd gevolgd. Het is bekend dat bij knaagdieren cataract kan optreden als gevolg van hypocalciëmie.

In *in-vitro*-onderzoeken is gebleken dat de IC₅₀-waarden voor de serotoninetransporter en de K_{ATP} kanalen respectievelijk 7 en 12 keer groter zijn, dan de EC₅₀-waarde voor de calciumreceptor, verkregen onder dezelfde experimentele omstandigheden. De klinische relevantie is niet bekend, echter de mogelijkheid dat cinacalcet op deze secundaire doelen inwerkt, kan niet volledig uitgesloten worden.

In toxiciteitsstudies bij juveniele honden zijn tremoren secundair aan een verlaagd serumcalcium, braken, verlaagd lichaamsgewicht en gewichtstoename, verlaagde erythrocytenmassa, lichte verlaging van de botdichtheidsparameters, reversibele verwijding van de groeischijven van de lange pijpbeenderen en histologische lymfoïde veranderingen (beperkt tot de thoraxholte en toe te schrijven aan chronisch braken) waargenomen. Al deze effecten zijn waargenomen bij een systemische blootstelling, op een AUC-basis, die ongeveer gelijk was aan de blootstelling bij patiënten die een maximale dosis kregen voor de behandeling van secundaire HPT.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Granulaat

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Microkristallijne cellulose
Povidon
Crospovidon
Silica, dentale soort

Capsule

Drukinkt: zwart ijzeroxide, schellak, propyleenglycol

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen

Gelatine
Geel ijzeroxide (E172)
Indigokarmijn (E132)
Titaniumdioxide (E171)

Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen

Gelatine
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen

Gelatine
Indigokarmijn (E132)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het granulaat wordt geleverd in capsules om te openen. Zie rubriek 6.1

De capsules worden geleverd in een HDPE-fles verzegeld door inductie met folie, alsmede een kindveilige polypropyleendop, verpakt in een doos. Elke fles bevat 30 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/013 – 1 mg capsules om te openen
EU/1/04/292/014 – 2,5 mg capsules om te openen
EU/1/04/292/015 – 5 mg capsules om te openen

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2004
Datum van laatste verlenging: 23 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/001 – doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/002 – doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/003 – doos met 84 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 30 mg tablet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 30 mg tablet
Cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén fles bevat 30 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 30 mg tablet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/292/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/005 – doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/006 – doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/007 – doos met 84 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 60 mg tablet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 60 mg tablet
Cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén fles bevat 30 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van NIET-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

EU/1/04/292/008

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

mimpara 60 mg tablet

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 60 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/292/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten
28 tabletten
84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/009 – doos met 14 tabletten
EU/1/04/292/010 – doos met 28 tabletten
EU/1/04/292/011 – doos met 84 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 90 mg tablet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 90 mg tablet
Cinacalcet

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Eén fles bevat 30 tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 90 mg tablet

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/04/292/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 1 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/013

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 1 mg capsule om te openen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 1 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/013

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 2,5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 2,5 mg capsule om te openen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 2,5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/015

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

mimpara 5 mg capsule om te openen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 5 mg cinacalcet (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in capsules om te openen
30 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de capsule niet door. Openen en over voedsel strooien. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nederland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/292/015

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Mimpara 30 mg filmomhulde tabletten

Mimpara 60 mg filmomhulde tabletten

Mimpara 90 mg filmomhulde tabletten

Cinacalcet

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mimpara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mimpara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mimpara werkt door de bijschildklierhormoon- (PTH), calcium- en fosfaatspiegels in uw lichaam onder controle te houden. Het wordt gebruikt bij het behandelen van problemen met organen die bijschildklieren worden genoemd. De bijschildklieren zijn vier kleine klieren in de hals, bij de schildklier, die het bijschildklierhormoon (PTH) produceren.

Mimpara wordt gebruikt bij volwassenen:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij volwassen patiënten met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit hun bloed op te ruimen.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met kanker van de bijschildklier.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met primaire hyperparathyreoïdie waarbij verwijdering van de bijschildklier niet mogelijk is.

Mimpara wordt gebruikt bij kinderen van 3 jaar en ouder en jonger dan 18 jaar:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit hun bloed te verwijderen, en van wie de toestand niet onder controle gebracht kan worden met andere behandelingen.

Bij primaire en secundaire hyperparathyreoïdie wordt teveel PTH geproduceerd door de bijschildklieren. “Primair” betekent dat hyperparathyreoïdie niet door een andere aandoening wordt veroorzaakt en “secundair” betekent dat hyperparathyreoïdie door een andere aandoening, bijvoorbeeld nierziekte, wordt veroorzaakt. Zowel primaire als secundaire hyperparathyreoïdie kunnen calciumverlies in de botten veroorzaken, wat kan leiden tot botpijn en breuken, problemen met hart en bloedvaten, nierstenen, psychische aandoeningen en coma.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verlaagd calciumgehalte in uw bloed. Uw arts zal uw bloedcalciumgehalte controleren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Vertel uw arts, voordat u start met het nemen van Mimpara, als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- **toevallen** (stuipen of convulsies). Het risico op toevallen is groter indien u deze eerder heeft gehad;
- **leverproblemen;**
- **hartfalen.**

Mimpara verlaagt het calciumgehalte. Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop die verband houden met lage calciumconcentraties (hypocalciëmie) zijn gemeld bij volwassenen en kinderen die met Mimpara werden behandeld.

Vertel het uw arts wanneer een van de volgende verschijnselen optreden die een teken kunnen zijn van een verlaagd calciumgehalte: spiertrekkingen, -schokken of -krampen, een verdoofd of tintelend gevoel in uw vingers, tenen of rond uw mond, toevallen, verwardheid of verlies van bewustzijn tijdens uw behandeling met Mimpara.

Een verlaagd calciumgehalte in uw bloed kan een effect hebben op het ritme van uw hart. Vertel uw arts wanneer u een ongewoon snelle of bonzende hartslag ervaart, als u hartritmeproblemen heeft, of als u medicijnen gebruikt waarvan bekend is dat deze hartritmeproblemen veroorzaken, terwijl u Mimpara gebruikt.

Zie rubriek 4 voor aanvullende informatie.

Vertel uw arts, tijdens de behandeling met Mimpara:

- als u begint of stopt met roken, omdat dit invloed kan hebben op de werking van Mimpara.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen onder de 18 jaar met kanker van de bijschildklier of primaire hyperparathyreoïdie mogen Mimpara niet gebruiken.

Als u behandeld wordt voor secundaire hyperparathyreoïdie dient uw arts uw calciumgehalte te controleren voor de start van de behandeling met Mimpara en tijdens de behandeling met Mimpara. Informeer uw arts als u last krijgt van een van de verschijnselen van een verlaagd calciumgehalte zoals hierboven beschreven.

Het is belangrijk dat u de dosis van Mimpara inneemt zoals aanbevolen door uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mimpara nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, in het bijzonder in het geval van etelcalcetide of andere geneesmiddelen die het calciumgehalte in uw bloed verlagen.

U mag Mimpara niet gelijktijdig gebruiken met etelcalcetide.

Informeer uw arts wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt.

Geneesmiddelen zoals deze kunnen de werking van Mimpara beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van **huid-** en **schimmelinfecties** (ketoconazol, itraconazol en voriconazol);
- geneesmiddelen voor de behandeling van **bacteriële infecties** (telitromycine, rifampicine en ciprofloxacine);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hiv**-infectie en aids (ritonavir);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **depressie** (fluvoxamine).

Mimpara kan de werking van geneesmiddelen zoals deze beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van **depressie** (amitriptyline, desipramine, nortriptyline en clomipramine);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hoest** (dextromethorfan);
- geneesmiddelen voor de behandeling van **hartritmestoornissen** (flecainide en propafenon);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (metoprolol).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Mimpara dient tijdens of kort na de maaltijd ingenomen te worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Mimpara is niet getest bij zwangere vrouwen. In het geval van een zwangerschap kan uw arts besluiten de behandeling aan te passen omdat Mimpara schade kan toebrengen aan de ongeboren baby.

Het is niet bekend of Mimpara wordt uitgescheiden in moedermelk. Uw arts zal met u overleggen of u dient te stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met Mimpara.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en toevallen zijn gemeld bij patiënten die Mimpara gebruiken. Als u last heeft van deze bijwerkingen mag u niet autorijden of geen machines bedienen.

Mimpara bevat lactose

Wanneer uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers slecht of niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen hoeveel Mimpara u moet innemen.

Mimpara moet tijdens of kort na de maaltijd via de mond worden ingenomen. De tabletten moeten in zijn geheel worden ingenomen en mogen niet gekauwd, geplet of gebroken worden.

Mimpara is ook beschikbaar als granulaat in capsules om te openen. Kinderen die een dosis nodig hebben die lager is dan 30 mg of die geen tabletten kunnen doorslikken, dienen Mimpara granulaat te krijgen.

Uw arts zal gedurende uw behandeling regelmatig bloedmonsters nemen om uw voortgang te controleren en zal indien nodig uw dosis aanpassen.

Als u wordt behandeld voor secundaire hyperparathyreoïdie

De gebruikelijke startdosering van Mimpara bij volwassenen is 30 mg (één tablet) eenmaal daags.

De gebruikelijke startdosering van Mimpara voor kinderen van 3 tot 18 jaar oud is niet hoger dan 0,20 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Als u wordt behandeld voor bijnierschlierkanker of primaire hyperparathyreoïdie

De gebruikelijke startdosering van Mimpara bij volwassenen is 30 mg (één tablet) tweemaal daags.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer Mimpara heeft ingenomen dan u zou mogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Mogelijke verschijnselen van overdosering zijn een verdoofd of tintelend gevoel rond de mond, spierpijn of spierkramp en toevallen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u vergeten bent een dosis Mimpara in te nemen, dient u uw volgende dosis op het normale tijdstip in te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts:

- als u een verdoofd of tintelend gevoel rond uw mond, spierpijn of spierkramp en toevallen krijgt. Dit kan erop wijzen dat uw calciumgehalte te laag is (hypocalciëmie).
- als u last heeft van het opzwellen van uw gezicht, lippen, mond, tong of keel, wat het slikken of ademen kan bemoeilijken (angio-oedeem)

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid en braken, deze bijwerkingen zijn gewoonlijk tamelijk licht en van korte duur.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- duizeligheid
- waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)
- gebrek aan eetlust (anorexie) of vermindering van eetlust
- spierpijn (myalgie)
- gevoel van zwakte (asthenie)
- huiduitslag
- verlaagde testosteronspiegel
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed, met soms als verschijnselen spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en/of hoofdpijn (hyperkaliëmie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- hoofdpijn
- toevallen/stuipen (convulsies)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- kortademigheid (dyspneu)
- hoesten

- gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie)
- diarree
- buikpijn, pijn in de bovenbuik
- verstopping (obstipatie)
- spierspasmen
- Rugpijn
- verlaagd calciumgehalte in het bloed (hypocalciëmie).

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- netelroos (urticaria)
- zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel die het slikken of ademen kan bemoeilijken (angio-oedeem)
- ongewoon snelle of bonzende hartslag die in verband kan worden gebracht met een lage hoeveelheid calcium in uw bloed (QT-verlenging en aritmie van de hartkamer ten gevolge van hypocalciëmie).

Bij een zeer klein aantal patiënten met hartfalen verergerde het hartfalen en/of de lage bloeddruk (hypotensie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cinacalcet. Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg, 60 mg of 90 mg cinacalcet (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Gepregelatineerd maïszetmeel
 - Microkristallijne cellulose
 - Povidon
 - Crospovidon

- Magnesiumstearaat
 - Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
- De tabletten zijn omhuld met:
- Carnaubawas
 - Opadry groen (bevat lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E171), glyceroltriacetaat, FD&C Blue (E132), ijzeroxide geel (E172))
 - Opadry transparant (bevat hypromellose, macrogol)

Hoe ziet Mimpara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mimpara is een lichtgroene filmomhulde tablet. Ze hebben een ovale vorm met “30”, “60” of “90” aan de ene zijde en “AMG” aan de andere zijde.

30 mg tabletten zijn ongeveer 9,7 mm lang en 6,0 mm breed.

60 mg tabletten zijn ongeveer 12,2 mm lang en 7,6 mm breed.

90 mg tabletten zijn ongeveer 13,9 mm lang en 8,7 mm breed.

Mimpara is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 30 mg, 60 mg of 90 mg filmomhulde tabletten. Alle blisterverpakkingen zitten in een doos en bevatten 14, 28 of 84 tabletten.

Mimpara is verkrijgbaar in flessen met 30 mg, 60 mg of 90 mg filmomhulde tabletten in een doos. Elke fles bevat 30 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Nederland

Fabrikant

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: + 420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Mimpara 1 mg granulaat in capsules om te openen
Mimpara 2,5 mg granulaat in capsules om te openen
Mimpara 5 mg granulaat in capsules om te openen
Cinacalcet

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mimpara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mimpara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mimpara werkt door de bijschildklierhormoon- (PTH), calcium- en fosfaatspiegels in uw lichaam onder controle te houden. Het wordt gebruikt bij het behandelen van problemen met organen die bijschildklieren worden genoemd. De bijschildklieren zijn vier kleine klieren in de hals, bij de schildklier, die het bijschildklierhormoon (PTH) produceren.

Mimpara wordt gebruikt bij volwassenen:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij volwassen patiënten met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit hun bloed op te ruimen.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met kanker van de bijschildklier.
- voor het verlagen van hoge calciumspiegels in het bloed (hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met primaire hyperparathyreoïdie waarbij verwijdering van de bijschildklier niet mogelijk is.

Mimpara wordt gebruikt bij kinderen van 3 jaar en ouder en jonger dan 18 jaar:

- voor het behandelen van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met ernstige nierziekte die dialyse nodig hebben om afvalproducten uit te verwijderen, en van wie de toestand niet onder controle gebracht kan worden met andere behandelingen.

Bij primaire en secundaire hyperparathyreoïdie wordt te veel PTH geproduceerd door de bijschildklieren. “Primair” betekent dat hyperparathyreoïdie niet door een andere aandoening wordt veroorzaakt en “secundair” betekent dat hyperparathyreoïdie door een andere aandoening, bijvoorbeeld nierziekte, wordt veroorzaakt. Zowel primaire als secundaire hyperparathyreoïdie kunnen calciumverlies in de botten veroorzaken, wat kan leiden tot botpijn en breuken, problemen met hart en bloedvaten, nierstenen, psychische aandoeningen en coma.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een verlaagd calciumgehalte in uw bloed. Uw arts zal uw bloedcalciumgehalte controleren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

Vertel uw arts, voordat u start met het nemen van Mimpara, als u een van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad:

- **toevallen** (stuipen of convulsies). Het risico op toevallen is groter indien u deze eerder heeft gehad;
- **leverproblemen;**
- **hartfalen.**

Mimpara verlaagt het calciumgehalte. Levensbedreigende voorvallen en gevallen met fatale afloop die verband houden met lage calciumconcentraties (hypocalciëmie) zijn gemeld bij volwassenen en kinderen die met Mimpara werden behandeld.

Vertel het uw arts wanneer een van de volgende verschijnselen optreden die een teken kunnen zijn van een verlaagd calciumgehalte: spiertrekkingen, -schokken of -krampen, een verdoofd of tintelend gevoel in uw vingers, tenen of rond uw mond, toevallen, verwardheid of verlies van bewustzijn tijdens uw behandeling met Mimpara.

Een verlaagd calciumgehalte in uw bloed kan een effect hebben op het ritme van uw hart. Vertel uw arts wanneer u een ongewoon snelle of bonzende hartslag ervaart, als u hartritmeproblemen heeft, of als u medicijnen gebruikt waarvan bekend is dat deze hartritmeproblemen veroorzaken, terwijl u Mimpara gebruikt.

Zie rubriek 4 voor aanvullende informatie.

Vertel uw arts, tijdens de behandeling met Mimpara:

- als u begint of stopt met roken, omdat dit invloed kan hebben op de werking van Mimpara.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen onder de 18 jaar met kanker van de bijnierschlier of primaire hyperparathyreoïdie mogen Mimpara niet gebruiken.

Als u behandeld wordt voor secundaire hyperparathyreoïdie dient uw arts uw calciumgehalte te controleren voor de start van de behandeling met Mimpara en tijdens de behandeling met Mimpara. Informeer uw arts als u last krijgt van een van de verschijnselen van een verlaagd calciumgehalte zoals hierboven beschreven.

Het is belangrijk dat u de dosis van Mimpara inneemt zoals aanbevolen door uw arts.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Mimpara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, in het bijzonder in het geval van etelcalcetide of andere geneesmiddelen die het calciumgehalte in uw bloed verlagen.

U mag Mimpara niet gelijktijdig gebruiken met etelcalcetide.

Informeer uw arts wanneer u de volgende geneesmiddelen gebruikt.

Geneesmiddelen zoals deze kunnen de werking van Mimpara beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van **huid-** en **schimmelinfecties** (ketoconazol, itraconazol en voriconazol);
- geneesmiddelen voor de behandeling van **bacteriële infecties** (telitromycine, rifampicine en ciprofloxacin);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hiv**-infectie en aids (ritonavir);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **depressie** (fluvoxamine).

Mimpara kan de werking van geneesmiddelen zoals deze beïnvloeden:

- geneesmiddelen voor de behandeling van **depressie** (amitriptyline, desipramine, nortriptyline en clomipramine);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hoest** (dextromethorfan);
- geneesmiddelen voor de behandeling van **hartritmestoornissen** (flecainide en propafenon);
- een geneesmiddel voor de behandeling van **hoge bloeddruk** (metoprolol).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Mimpara dient tijdens of kort na de maaltijd ingenomen te worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Mimpara is niet getest bij zwangere vrouwen. In het geval van een zwangerschap kan uw arts besluiten de behandeling aan te passen omdat Mimpara schade kan toebrengen aan de ongeboren baby.

Het is niet bekend of Mimpara wordt uitgescheiden in moedermelk. Uw arts zal met u overleggen of u dient te stoppen met het geven van borstvoeding of met de behandeling met Mimpara.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en toevallen zijn gemeld bij patiënten die Mimpara gebruiken. Als u last heeft van deze bijwerkingen mag u niet autorijden of geen machines bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen hoeveel Mimpara u moet innemen.

Slik de capsule niet in zijn geheel door. U moet de capsule openen en de volledige inhoud aan granulaat toedienen. Voor instructies voor het gebruik van Mimpara granulaat, lees de rubriek aan het eind van deze bijsluiter.

Verschillende sterktes van het granulaat mogen niet met elkaar worden gemengd om doseringsfouten te voorkomen.

Het granulaat moet tijdens of kort na de maaltijd worden ingenomen.

Mimpara is ook beschikbaar als tabletten. Kinderen die een dosis nodig hebben van 30 mg of meer en die in staat zijn tabletten door te slikken kunnen tabletten krijgen.

Uw arts zal gedurende uw behandeling regelmatig bloedmonsters nemen om uw voortgang te controleren en zal indien nodig uw dosis aanpassen.

Als u wordt behandeld voor secundaire hyperparathyreoïdie

De gebruikelijke startdosering van Mimpara bij volwassenen is 30 mg (één tablet) eenmaal daags.

De gebruikelijke startdosering van Mimpara voor kinderen van 3 tot 18 jaar oud is niet hoger dan 0,20 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

Als u wordt behandeld voor bij schildklierkanker of primaire hyperparathyreoïdie

De gebruikelijke startdosering van Mimpara bij volwassenen is 30 mg (één tablet) tweemaal daags.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer Mimpara heeft ingenomen dan u zou mogen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Mogelijke verschijnselen van overdosering zijn een verdoofd of tintelend gevoel rond de mond, spierpijn of spierkramp en toevallen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u vergeten bent een dosis Mimpara in te nemen, dient u uw volgende dosis op het normale tijdstip in te nemen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts:

- als u een verdoofd of tintelend gevoel rond uw mond, spierpijn of spierkramp en toevallen krijgt. Dit kan erop wijzen dat uw calciumgehalte te laag is (hypocalciëmie).
- als u last heeft van het opzwellen van uw gezicht, lippen, mond, tong of keel, wat het slikken of ademen kan bemoeilijken (angio-oedeem)

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid en braken, deze bijwerkingen zijn gewoonlijk tamelijk licht en van korte duur.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- duizeligheid
- waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)
- gebrek aan eetlust (anorexie) of vermindering van eetlust
- spierpijn (myalgie)
- gevoel van zwakte (asthenie)
- huiduitslag
- verlaagde testosteronspiegel
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed, met soms als verschijnselen spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en/of hoofdpijn (hyperkaliëmie)
- allergische reacties (overgevoeligheid)
- hoofdpijn
- toevallen/stuipen (convulsies)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- infectie van de bovenste luchtwegen
- kortademigheid (dyspneu)

- hoesten
- gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie)
- diarree
- buikpijn, pijn in de bovenbuik
- verstopping (obstipatie)
- spierspasmen
- rugpijn
- verlaagd calciumgehalte in het bloed (hypocalciëmie).

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- netelroos (urticaria)
- zwelling van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel die het slikken of ademen kan bemoeilijken (angio-oedeem)
- ongewoon snelle of bonzende hartslag die in verband kan worden gebracht met een lage hoeveelheid calcium in uw bloed (QT-verlenging en aritmie van de hartkamer ten gevolge van hypocalciëmie).

Bij een zeer klein aantal patiënten met hartfalen verergerde het hartfalen en/of de lage bloeddruk (hypotensie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Bewaar Mimpara niet na mengen met voedsel of vloeistof.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cinacalcet. Elke capsule bevat 1 mg, 2,5 mg of 5 mg cinacalcet (als hydrochloride) granulaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Gepregelatineerd maïszetmeel
 - Microkristallijne cellulose
 - Povidon

- Crospovidon
 - Silica, dentale soort
- De capsulehuls bevat:
- Drukinkt: zwart ijzeroxide, schellak, propyleenglycol
 - Gelatine
 - Geel ijzeroxide (E172) (1 mg en 2,5 mg capsules)
 - Indigokarmijn (E132) (1 mg en 5 mg capsules)
 - Titaniumdioxide (E171) (1 mg, 2,5 mg en 5 mg capsules)

Hoe ziet Mimpara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mimpara granulaat is wit tot gebroken wit en wordt gepresenteerd in capsules om te openen. De capsules hebben een witte onderste capsulehelft en een gekleurde bovenste capsulehelft met “1 mg” (donkergroene bovenste capsulehelft), “2,5 mg” (gele bovenste capsulehelft) of “5 mg” (blauwe bovenste capsulehelft) op de ene zijde en “AMG” op de andere zijde.

Mimpara is verkrijgbaar in flessen met capsules van 1 mg, 2,5 mg of 5 mg, in een omdoos. Elke fles bevat 30 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: + 420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik van Mimpara granulaat.

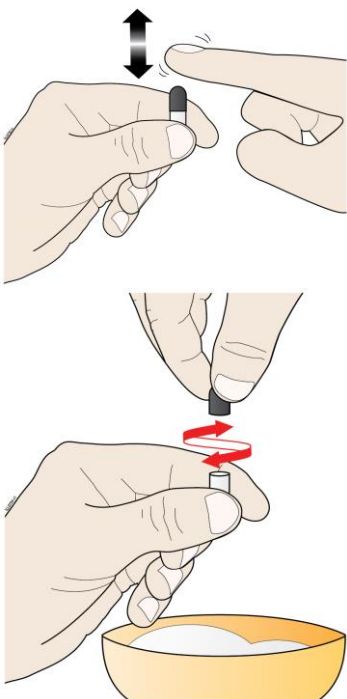
Enkel het granulaat moet doorgeslikt worden. Het omhulsel van de capsule is niet voor inname.

U moet het granulaat innemen met voedsel of vloeistof. Bij patiënten die niet kunnen slikken kunt u het granulaat toedienen via een maagsonde (neussonde of gastrostomische sonde van polyvinylchloride) in een kleine hoeveelheid water (ten minste 5 ml).

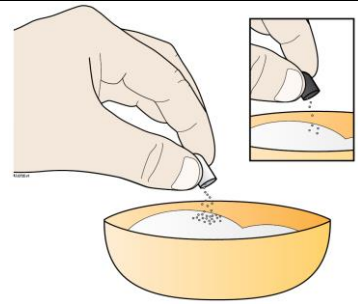
Voor patiënten die kunnen slikken heeft u nodig:

Een kleine schaal, beker of lepel met zacht voedsel (zoals appelmoes of yoghurt) of vloeistof (zoals appelsap of babyvoeding voor nierpatiënten). Het gebruik van water wordt niet aanbevolen omdat dit ervoor zorgt dat het geneesmiddel bitter smaakt. De hoeveelheid voedsel die u gebruikt, hangt af van het aantal capsules dat u elke dag nodig heeft:

- 1 tot 3 capsules per dag gebruik ten minste 1 eetlepel (15 ml)
- 4 tot 6 capsules per dag gebruik ten minste 2 eetlepels (30 ml)

• Was uw handen grondig met zeep en water. • Ga na of u de capsules heeft met de juiste sterkte. • Haal boven een schoon werkoppervlak het aantal capsules uit de fles dat uw arts of apotheker u heeft gezegd dat u moet gebruiken. • Meng granulaat van verschillende sterktes niet om doseringsfouten te voorkomen.	
Om de capsule te openen: • Houd elke capsule rechtop (met de gekleurde capsulehelft naar boven). • Tik zachtjes op de capsule om ervoor te zorgen dat de inhoud zich onderin de capsule bevindt (witte capsulehelft). • Houd de capsule rechtop boven zacht voedsel of vloeistof. • Knijp en draai de bovenste capsulehelft zachtjes om deze te verwijderen, en zorg ervoor dat er geen inhoud wordt gemorst.	

- Leeg de volledige inhoud van de onderste capsulehelft over het voedsel of de vloeistof.
- Zorg ervoor dat de inhoud van de bovenste capsulehelft ook leeggemaakt wordt over het voedsel of de vloeistof.



Gooi de omhulsels van de capsules weg.



Neem al het voedsel of de vloeistof onmiddellijk in. Als u voedsel gebruikt voor de inname van het Mimpara granulaat, drink dan na de inname om ervoor te zorgen dat u al het geneesmiddel heeft doorgeslikt.